

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年5月23日 (23.05.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/40010 A1

- (51)国際特許分類:
A61K 31/198, 9/20, 9/28, 47/10, 47/26, 47/38 // A61P 3/10
- (74)代理人: 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.);
〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル Tokyo (JP).
- (21)国際出願番号:
PCT/JP01/09292
- (22)国際出願日:
2001年10月23日 (23.10.2001)
- (25)国際出願の言語:
日本語
- (26)国際公開の言語:
日本語
- (30)優先権データ:
特願 2000-324374
2000年10月24日 (24.10.2000) JP
- (71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo (JP).
- (72)発明者: および
- (75)発明者/出願人(米国についてのみ): 二宮信豪 (NINOMIYA, Nobutaka) [JP/JP]. 牧野千里 (MAKINO, Chisato) [JP/JP]. 矢吹 昭 (YABUKI, Akira) [JP/JP]; 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 医薬研究所内 Kanagawa (JP).
- (81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

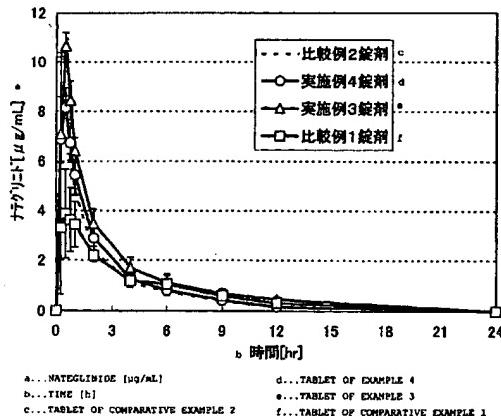
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドノート」を参照。

(54) Title: NATEGLINIDE-CONTAINING HYDROPHILIC DRUG PREPARATIONS

(54)発明の名称: ナテグリニド含有親水性医薬製剤



WO 02/40010 A1

(57) Abstract: Hydrophilic drug preparations containing nateglinide B crystals useful as a hypoglycemic agent as the active ingredient which comprise a hydrophilic substance selected from the group consisting of hydrophilic polymers, surfactants, sugars, sugar alcohols and salts, and thus have a contact angle of the preparation surface to water of 111° or less. These preparations, which are quick release preparations having high elution properties, can be easily produced.

[統葉有]



(57) 要約:

血糖降下剤として有用なナテグリニドB型結晶を有効成分として含有する製剤であって、親水性ポリマー、界面活性剤、糖類、糖アルコール及び塩類からなる群から選ばれる親水性の物質を含有することにより、製剤表面の水との接触角が111度以下となっているナテグリニド含有親水性医薬製剤を提供する。該製剤は十分な速放性を有する溶出性の高い製剤であり、容易に製造することができる。

明細書

ナテグリニド含有親水性医薬製剤

発明の背景

本発明は、血糖降下剤として有用なナテグリニドを有効成分とする製剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、ナテグリニドのB型結晶を含有する親水性医薬製剤に関する。

ナテグリニド〔化合物名：N-（トランス-4-イソプロピルシクロヘキサンカルボニル）-D-フェニルアラニン〕は、経口投与により優れた血糖降下作用を示し、糖尿病治療薬として有用であることが知られている（特公平4-15221号公報）。速効短時間持続型であることを特長とするナテグリニドの期待される薬効を発現させるためには、その製剤は速放性である必要がある。しかしながらナテグリニドは難溶性の薬物であり、通常処方の製剤では充分な速放性を得られないことから、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含有させた製剤が提案されている（特開平10-194969号公報）。

一方、ナテグリニドは結晶多形を有し（特許2508949号公報）、H型結晶が最も安定な結晶形であることが知られている。また、B型結晶もH型結晶に比べて安定性の点で劣るものの、製造の容易さという点でH型結晶に比べて優れており、実際に使用できる可能性のある結晶形ということができる。

ところで、上記特開平10-194969号公報記載の方法によりH型結晶を用いて調製した製剤は十分な速放性を有するが、準安定形であるB型結晶を用いて製剤を調製した場合、H型結晶ほどの速放性を得ることができなかった。また、B型結晶を用いて各種附加剤を添加し、製剤化を行ったところ、添加剤の種類によっては、粉体が製剤化のための混合、成型時の機器等に付着し、作業後の機器

の洗浄に長時間を要するという問題があった。

発明の開示

本発明は、ナテグリニドのB型結晶を用いて十分な速放性を有する溶出性の高い製剤を提供することを目的とする。また、本発明は、ナテグリニドのB型結晶を用いて十分な速放性を有する溶出性の高い製剤を容易に製造し得る方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、ナテグリニドB型結晶及びナテグリニドH型結晶のそれぞれについて表面が平坦かつ滑らかな錠剤を作成し、これらの錠剤の表面に水を滴下してその接触角を測定したところ、B型結晶の接触角は95度、H型結晶の接触角は85度であり、B型結晶はH型結晶に比較して疎水性が高いことが判明した。この知見をもとにナテグリニドのB型結晶を用いて種々製剤化の検討を行ったところ、製造した製剤表面の水に対する接触角が111度以下となる製剤を作成することにより、十分な速放性を有する溶出性の高いナテグリニドのB型結晶を用いた製剤を提供し得ることを見出し本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、ナテグリニドB型結晶を有効成分として含有する製剤であって、該製剤表面の水との接触角が111度以下であるナテグリニド含有親水性医薬製剤を提供する。

本発明は、又、ナテグリニドB型結晶を含有する製剤化原料に、製剤の表面の水との接触角が111度以下となるように親水性物質を添加して製剤化することを含む、ナテグリニド含有親水性医薬製剤の製造方法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときのナテグリニド血漿中濃度推移である。平均±S.E.、n=3。

図2は、ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときの血糖値推移である。平均±S E、n=3。

図3は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存前における実施例1錠剤のDSCパターンである。

図4は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存後における実施例1錠剤のDSCパターンである。

図5は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存前における実施例3錠剤のDSCパターンである。

図6は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存後における実施例3錠剤のDSCパターンである。

図7は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存前における実施例4錠剤のDSCパターンである。

図8は、40°C、75%RH、6カ月、アルミパック保存後における実施例4錠剤のDSCパターンである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の製剤は、ナテグリニドのB型結晶を製剤化するに当たり、製剤組成物表面の水との接触角が111度以下となるように製剤化したものである。ナテグリニドのB型結晶を用いた製剤の場合、製剤表面の水との接触角が111度以下であれば十分な速放性を有する溶出性の高いナテグリニドのB型結晶を用いた製剤となるが、該接触角を好ましくは100度以下、さらに好ましくは90度以下にすることにより、より溶出性の高い速放性の医薬製剤とすることができます。尚、実用性から30度以上とするのがよい。

ここでいう水との接触角とは、錠剤等の製剤組成物表面に着滴された水滴が組成物表面と接触する角度をいい、親水性の指標として適用できる。例えばニード

ル (SNS052/026; HAMILTON社、ステンレス製、内径0.26 mm、外径0.52 mm) の先端に純水 (MILLI-Q; MILLIPORE 社) 1 μ l の液滴を形成し、接触角測定装置 (OCA-15型; Data physics社) により錠剤表面に着滴後60m秒の接触角を測定する。錠剤表面に曲率を有する場合には、解析時にこれを直線に補正して接触角を測定する。通常、室温で測定する。

剤形が錠剤でない製剤に関しては、製剤に含まれる粉体、顆粒、半固体物等を成型することにより接触角を測定できる。例えばカプセル剤の場合、カプセル内容物を取り出し、うち200mgを直径8mm、厚み3.50mmの表面が平坦かつ滑らかな錠剤として成型することにより接触角を測定できる。

本発明で用いるB型結晶のナテグリニドは、特公平4-15221号公報や特許2508949号公報に記載のように種々の方法で合成したナテグリニドをエタノール／水やアセトン／水に溶解し、5°Cに冷却して結晶を析出させ、分離、乾燥することによって得ることができる。このようにして得られるB型結晶の融点は129~130°Cであり、その粉末X線回折パターン、赤外吸収スペクトル、DSCチャートは上記公報に記載されている。

ナテグリニドのB型結晶を有効成分として含有する医薬製剤において、当該組成物表面の水との接触角が111度以下である製剤を製造するには、例えば当該組成物に親水性の物質を添加することにより目的を達成することができる。

親水性の物質としては、薬学的に許容できる物質であって、親水性基を有する有機物或いは無機塩類であり、水との相互作用が大きく親和性が高いものを意味している。親水性基としては、例えば水酸基、カルボキシル基、アミノ基、ピロリドン基等が挙げられる。

本発明における親水性物質とは、甲田善生、「有機概念図—基礎と応用ー」、三共出版(1984)、藤田穆・赤塚政美、「系統的有機定性分析(混合物編)」、風

間書房(1974)、黒木宣彦、「染色理論化学」、楨書店(1966)、飛田満彦・内田安三、「ファインケミカルズ」、丸善(1982)、井上博夫・上原赫・南後守、「有機化合物分離法」、裳華房(1990)等に記載されている有機概念図で定義される有機性基の値及び無機性値の値の比、すなわち無機性／有機性比が0.3以上、好ましくは0.7以上である物質である。具体的には、ポリビニルピロリドン及びその誘導体、ポリビニルアルコール及びその誘導体、多糖誘導体、ポリエーテル誘導体等の分子量500以上の親水性であるポリマー、カルボン酸類、硫酸エステル類、リン酸エステル類等のアニオン系界面活性剤、エーテル類、エステル類等のノニオン系界面活性剤、オリゴ糖類、単糖類等の糖類、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、ソルビトール、トレハロース、マルチトール等の糖アルコール、塩類が上げられる。これらのうち、親水性ポリマー、アニオン系界面活性剤、ノニオン系界面活性剤、糖アルコールが好ましく、特にマンニトール、ポリビニルピロリドン、乳糖(特に1水和物)、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベートなどが好ましい。さらに、親水性ポリマーと糖アルコールを併用するのが好ましい。

これら親水性の物質のナテグリニドB型結晶に対する配合量は、親水性物質により異なり、例えば親水性ポリマーの場合、ナテグリニドB型結晶の含有量(重量基準)に対し、1.2倍以上、好ましくは1.5倍以上、さらに好ましくは2倍以上とすればよい。尚、実用的観点からは100倍以下とするのがよい。また、界面活性剤の場合はナテグリニドの含量に対し1%以上含有するように調整すれば良い。この場合も実用的観点からは20倍以下とするのがよい。

上記親水性物質の添加以外に、本発明の目的を達成するためには、製剤組成物に対してフィルムコート或いは糖衣を行い、フィルムコート錠又は糖衣錠として接触角が111度以下であるナテグリニド含有親水性医薬製剤を製造できる。

ナテグリニド含有親水性医薬製剤がフィルムコートである場合には、フィルム

コート基剤としては、ポリビニルピロリドン誘導体、ポリビニルアルコール誘導体、多糖誘導体、ポリエーテル誘導体等の親水性ポリマーや界面活性剤が使用される。この場合、ポリエチレングリコール（分子量1000～20000）、ヒドロキシプロビルメチルセルロース2910、ポリビニルピロリドンK90、ポリソルベート80などが好ましい。又、ナテグリニド含有親水性医薬製剤が糖衣錠である場合には、オリゴ糖類、単糖類、糖アルコール類が使用される。フィルムコートに用いるフィルムコート基剤あるいは糖衣材に用いる糖の割合は、用いるフィルムコート基剤や糖によって一定ではないが、その目安は、被コート製剤重量に対して30%以下である。

上記フィルムコート錠又は糖衣錠の場合にも、コートされる錠剤は、上記親水性の物質を含有し、錠剤の表面の水との接触角が111度以下であるのが好ましい。

本発明のナテグリニド含有親水性医薬製剤には、さらに賦与剤及び/又は希釈剤などを含有させることができる。具体的には、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン、ヒドロキシプロビルセルロース、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、コーンスタークなどがあげられる。

このようにして、製造したナテグリニドB型結晶を用いた製剤は、優れた速放性の溶出を示し、ナテグリニド製剤の速効短時間型である特徴を十分に発揮することができる医薬用製剤である。また、本発明の前記特性を有する医薬製剤の製造時においては、ナテグリニドB型結晶を含有する製剤化原料に、製剤の表面の水との接触角が111度以下、好ましくは100度以下、より好ましくは90度以下の製剤を調製することを可能とする親水性物質の添加によって、製剤用の機器への原料組成物等の付着が少なく、洗浄が容易であることから、作業性を大きく向上させることができる。

以下の実施例により本発明を具体的に説明する。これらは本発明の好ましい実

施態様を示すものであり、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

実施例 1

ナテグリニドB型晶375g、マンニトール262.5g、軽質無水ケイ酸75g及びクロスボビドン750gを高速攪拌造粒機（ハイスピードミキサー10JD型；フロイント産業）にて十分に攪拌した後、精製水1170gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース15gを加え高速攪拌造粒を行った。得られた顆粒を整粒して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム22.5gを添加して打錠し、直径7mm、重量120mgのナテグリニドB型晶を30mg含有する錠剤1500gを得た。この錠剤にヒドロキシプロピルメチルセルロース8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルク2.4g、酸化チタン0.5g及び精製水87.6gからなるコート液235gをスプレーしてコート錠1529gを得た。得られたコート錠の接触角を測定したところ、接触角は87度であった。日局パドル法（試験液500ml：毎分50回転）にて日局崩壊試験法第2液中における溶出性を評価したところ、30分で100%の溶出率を示した。

実施例 2

ナテグリニドB型晶375g、乳糖一水和物637.5g及び低置換度ヒドロキシプロピルセルロース（LH-31、信越化学工業製）450gを高速攪拌造粒機（ハイスピードミキサー10JD型；フロイント産業）にて十分に攪拌した後、精製水1020gに溶解したヒドロキシプロピルセルロース15gを加えて高速攪拌造粒を行った。得られた顆粒を整粒して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム22.5gを添加して打錠し、直径7mm、重量120mgのナテグリニドB型晶を30mg含有する錠剤1500gを得た。得られた錠剤の接触角を測定したところ、接触角は111度であった。日局パドル法（試験液500

m1：毎分50回転）にて日局崩壊試験法第2液中における溶出性を評価したところ、30分で76%の溶出率を示した。

実施例3

実施例2で得られた錠剤1500gをヒドロキシプロピルメチルセルロースを8g、ポリエチレングリコール6000を1.5g、タルクを2.4g、酸化チタンを0.5g及び精製水87.6gからなるコート液235gをスプレーしてコート錠1529gを得た。得られたコート錠の接触角を測定したところ、接触角は76度であった。日局パドル法（試験液500m1：毎分50回転）にて日局崩壊試験法第2液中における溶出性を評価したところ、30分で86%の溶出率を示した。

実施例4

ナテグリニドB型晶：250g、微結晶セルロース：225g、クロスボビドン：500g、ヒドロキシプロピルセルロース：10g、をV型混合機で混合した後、ローラーコンパクタ（WP-90、ターボ工業）により乾式圧縮造粒及び整粒を行い850 μm 以下の顆粒とした。この顆粒にステアリン酸マグネシウム：15gを添加して打錠し、重量120mgの錠剤1000gを得た（ナテグリニド：30mg）。この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース：8g、ポリエチレングリコール6000：1.5g、タルク：2.4g、酸化チタン：0.5g及び精製水87.6gからなるコート液を素錠1錠に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースが1.5mgのるるようにスプレーしてコート錠を得た。得られたコート錠の接触角は75度であった。局方パドル法（試験液：500mL、毎分50回転）にて局方崩壊試験法第2液中における溶出率を評価したところ30分で、99%であった。

比較例1

ナテグリニドB型晶375g、乳糖780.8g、コーンスター321.8

g、ヒドロキシプロピルセルロース 15 g を高速攪拌造粒機（ハイスピードミキサー 10 JD型；フロイント産業）にて十分に攪拌した後、精製水 310 g を加え高速攪拌造粒を行った。得られた顆粒を整粒して乾燥を行った後、ステアリン酸マグネシウム 22.7 g を添加して打錠し、直径 7 mm、重量 121 mg のナテグリニド B 型晶を 30 mg 含有する錠剤 1515 g を得た。得られた錠剤の接触角を測定したところ、接触角は 115 度であった。日局パドル法（試験液 500 ml：毎分 50 回転）にて日局崩壊試験法第 2 液中における溶出性を評価したところ、30 分で 75% 未満の溶出率を示した。

試験例 1

実施例 1、実施例 2 及び比較例 1 において高速攪拌造粒を実施後の製造機（ハイスピードミキサー 10 JD型；フロイント産業）の洗浄性について比較した。造粒物を回収した後の製造機壁面への付着物に対し、流水をかけた時の付着物の落ちやすさについて比較を行った。◎付着物がよく落ちる、○付着物が落ちる、×付着物が落ちにくい、の 3 段階評価の結果を表 1 に示す。

表 1

	実施例 1	実施例 2	比較例 1
接触角 (°)	102*	111	115
洗浄のしやすさ	◎	○	×

* : 実施例 1 におけるコーティング前の錠剤の接触角を測定した。

表 1 に示すように、製造された造粒物の水との接触角が低値になるに従い、洗浄性が容易になる。

比較例 2

ナテグリニド H 型晶を用いて特開平 10-194969 号公報記載の実施例 1

に準じて7mmφ-9R2rの素錠（重量120mg）を得、この錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース：8g、ポリエチレングリコール6000：1, 5g、タルク：2.4g、酸化チタン：0.5g及び精製水87.6gからなるコート液を素錠1錠に対してヒドロキシプロピルメチルセルロースが1.5mgのるようにスプレーしてコート錠を得た。

実施例5：ビーグル犬を用いた経口吸収性評価

実施例3及び4、比較例1及び2で得られた錠剤をビーグル犬に食直前5分前投与した時のナテグリニド血漿中濃度推移、血糖値推移、体内動態パラメータ、最高血糖値降下幅を評価した。その結果を図1及び2、並びに表2、表3に示す。

接触角が小さい錠剤（実施例3錠剤、実施例4錠剤）は対照となる比較例2で得られた錠剤と同程度以上のCmax、AUC、Tmax、最高血糖値降下幅を示すことが示された。一方、接触角が大きい錠剤（比較例1錠剤）はCmaxが減少、Tmaxの延長が観察された。

表2 ナテグリニド錠剤をビーグル犬に食前5分投与したときの体内動態パラメータ(n=3)

	AUC[$\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{hr}$]	Cmax[$\mu\text{g}/\text{mL}$]	Tmax[hr]
比較例2錠剤	18.93	8.76	0.42
実施例4錠剤	20.36	9.03	0.50
実施例3錠剤	27.55	11.23	0.42
比較例1錠剤	17.43	4.35	0.75

表3 最高血糖降下幅（投与直前血糖値 - 最低血糖値）[mg/dL]

	最高血糖降下幅[mg/dL]
比較例2錠剤	23
実施例4錠剤	21
実施例3錠剤	21
比較例1錠剤	14

実施例6：ナテグリニド非晶質化錠剤の保存安定性評価

実施例 1 で得られた錠剤、実施例 3 で得られた錠剤、実施例 4 で得られた錠剤をアルミパック包装し、40°C, 75%RH で 6 ヶ月保存した。溶出性を局方第 13 局パドル法（毎分 50 回転、30 分後）を用いて、局方崩壊試験法第 2 液 500 mL 中で評価した結果を表 4 に、DSC チャートを図 3～8 に示す。

保存前後において、溶出率、DSC パターンとも変化は観察されなかった。得られた 3 種の錠剤は保存安定性が良好である製剤であると言える。

表 4 保存前後における溶出率比較

錠剤	平均溶出率[%]	
	初期	40°C, 75%, 6M
実施例 3 錠剤	100	95
実施例 4 錠剤	99	94
実施例 1 錠剤	100	100

以上の本発明によれば、製造が比較的容易であるが水に難溶性であるナテグリニドの B 型結晶を用いても、溶出性の高い製剤を製造することを可能ならしめるものである。また、溶出性の高い製剤の作成に使用された各種機械に対する原料ナテグリニド含有組成物の付着が少なく、容易に洗浄し再利用することが可能となったものである。

請求の範囲

1. ナテグリニドB型結晶を有効成分として含有する製剤であって、該製剤表面の水との接触角が111度以下であるナテグリニド含有親水性医薬製剤。
2. 接触角が100度以下である請求項1記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
3. 接触角が90度以下である請求項1記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
4. 親水性の物質を含有する請求項1記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
5. 親水性の物質が、親水性ポリマー、界面活性剤、糖類、糖アルコール及び塩類からなる群から選ばれる請求項4記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
6. 親水性の物質が、親水性ポリマー又は界面活性剤である請求項4記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
7. 親水性の物質が、糖アルコールである請求項4記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
8. 親水性の物質として親水性ポリマーと糖アルコールを併用する請求項4記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
9. フィルムコート錠又は糖衣錠である請求項1記載のナテグリニド含有親水性医薬製剤。
10. ナテグリニドB型結晶を有効成分とし、親水性ポリマー、界面活性剤、糖類、糖アルコール及び塩類からなる群から選ばれる親水性の物質を含有することにより、製剤表面の水との接触角が111度以下となっているナテグリニド含有親水性医薬製剤。
11. ナテグリニドB型結晶を含有する製剤化原料に、製剤の表面の水との接触角が111度以下となるように親水性物質を添加して製剤化することを含む、ナテグリニド含有親水性医薬製剤の製造方法。

12. 親水性の物質が、親水性ポリマー、界面活性剤、糖類、糖アルコール及び塩類からなる群から選ばれる請求項 11 記載の製造方法。
13. 親水性の物質が、親水性ポリマー又は界面活性剤である請求項 11 記載の製造方法。
14. 親水性の物質が、糖アルコールである請求項 11 記載の製造方法。
15. 親水性の物質として親水性ポリマーと糖アルコールを併用する請求項 11 記載の製造方法。
16. さらに製剤表面にフィルム又は糖を施してフィルムコート錠又は糖衣錠とする請求項 11 記載の製造方法。

FIG.1

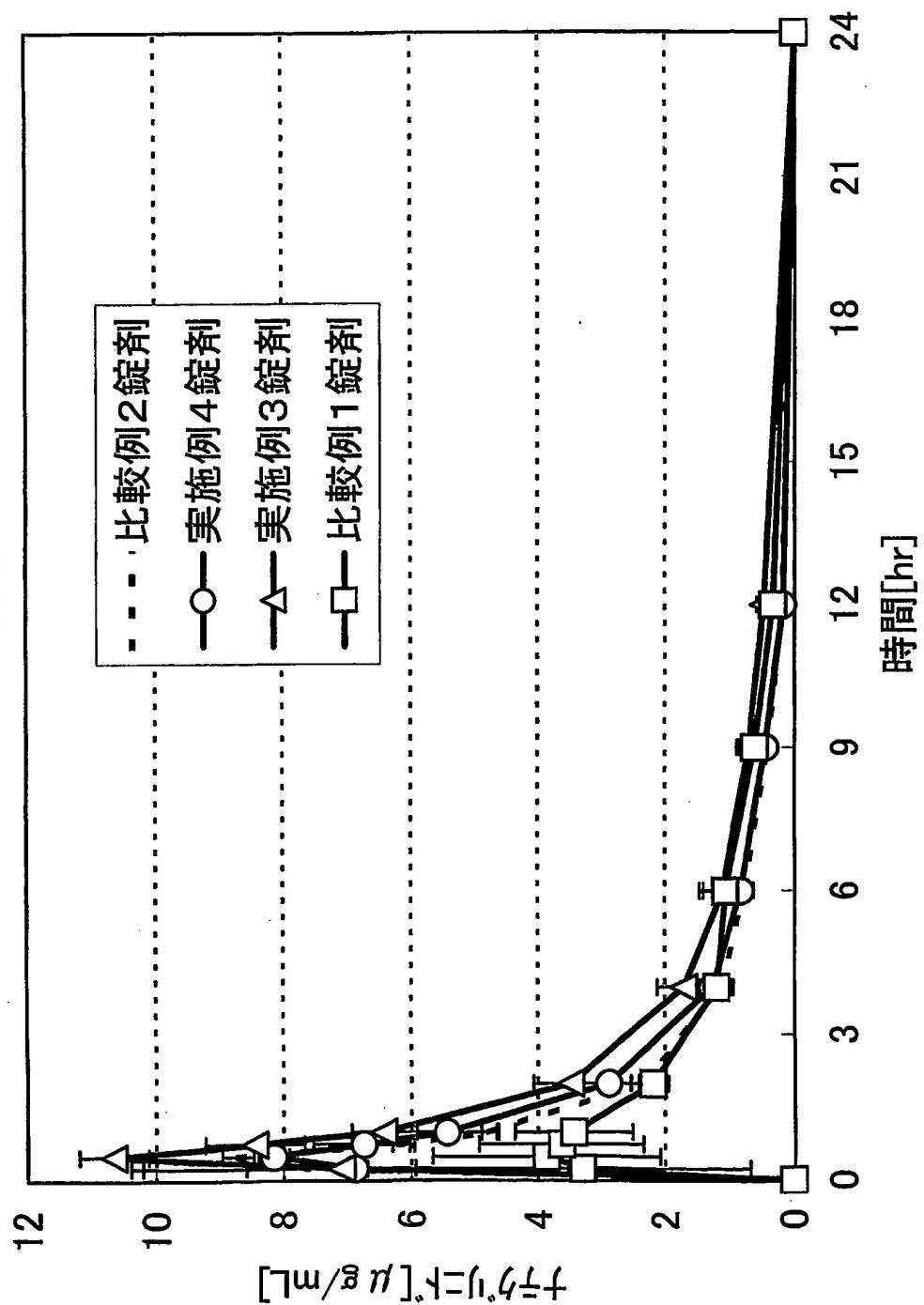


FIG.2

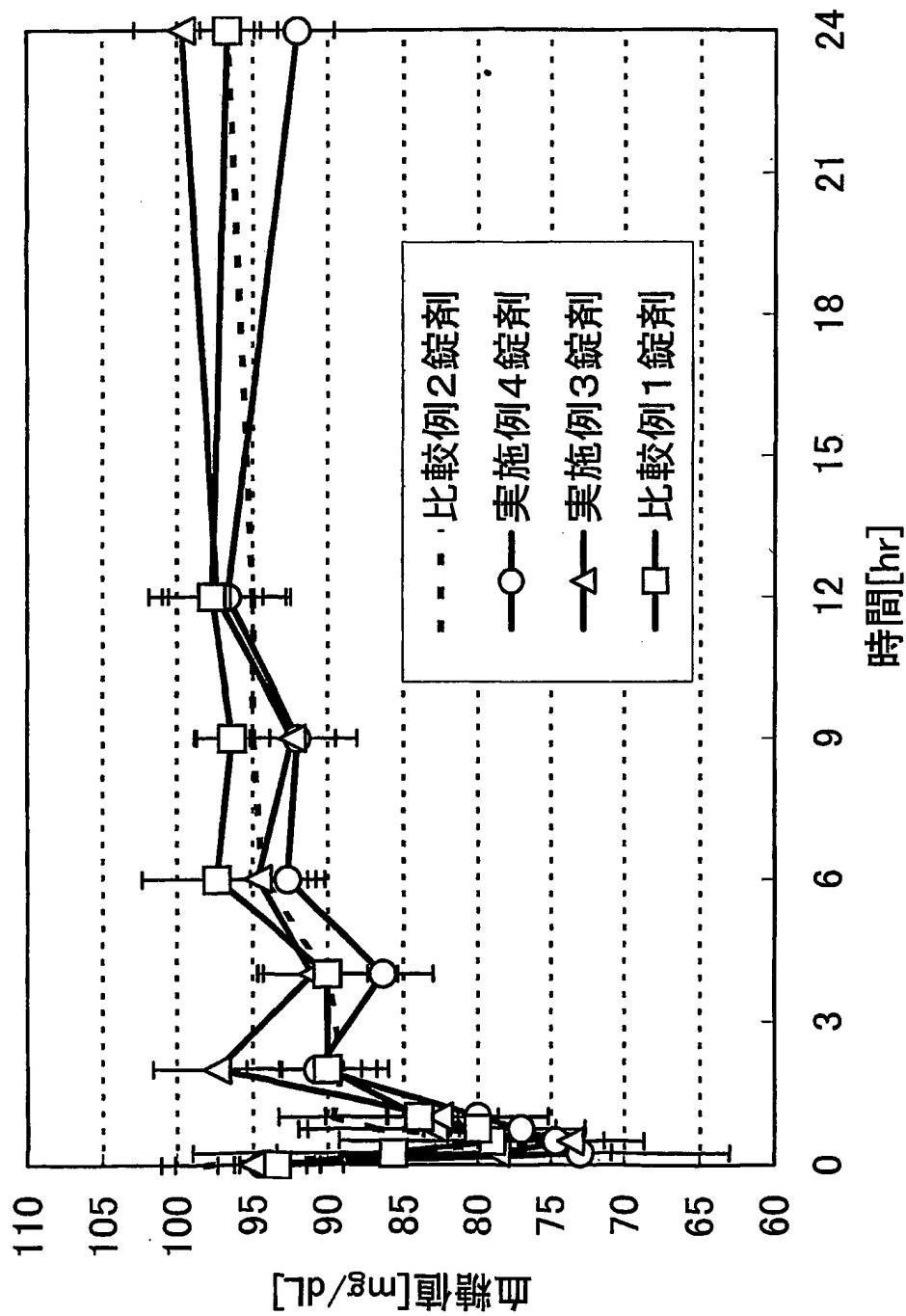


FIG.3

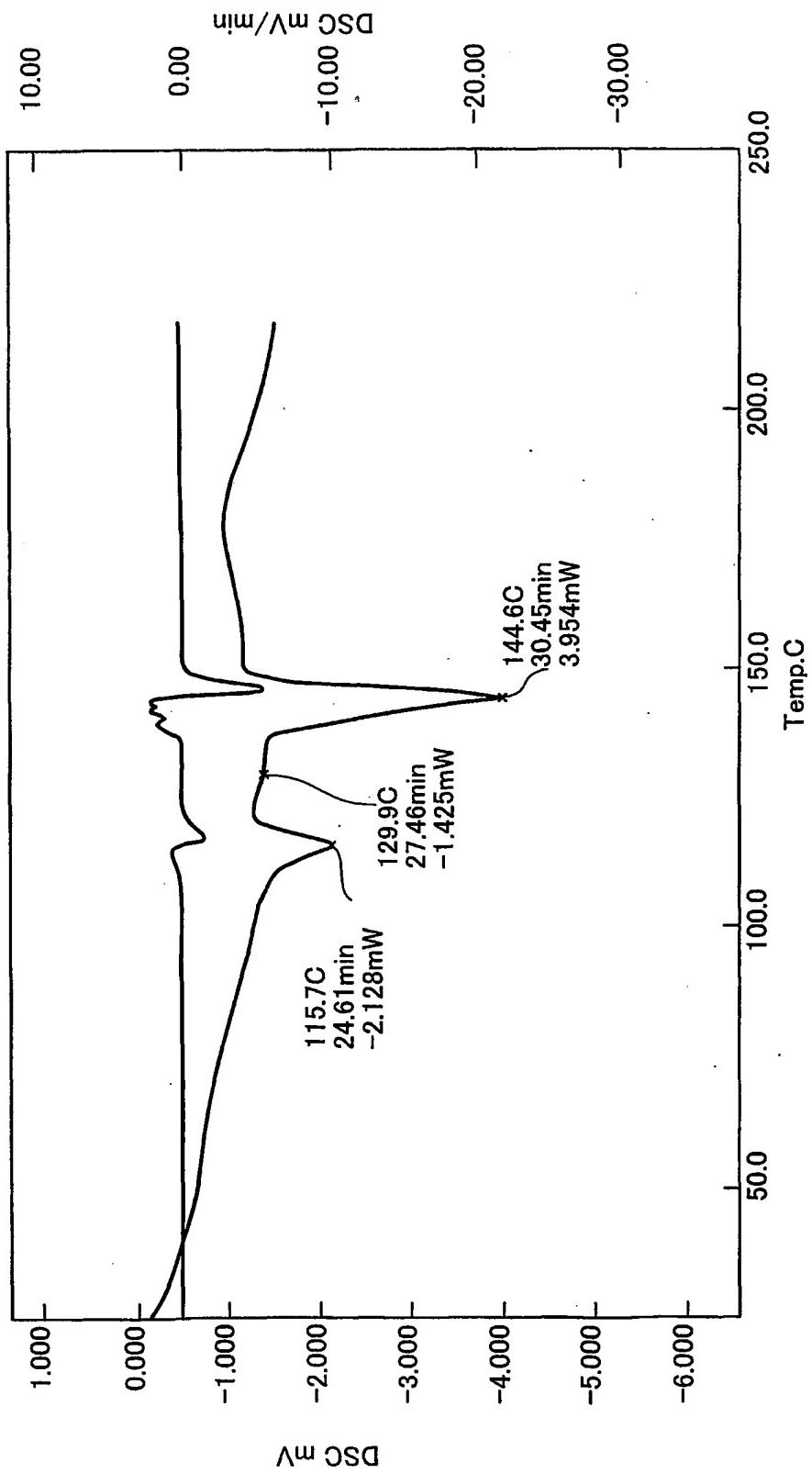


FIG.4

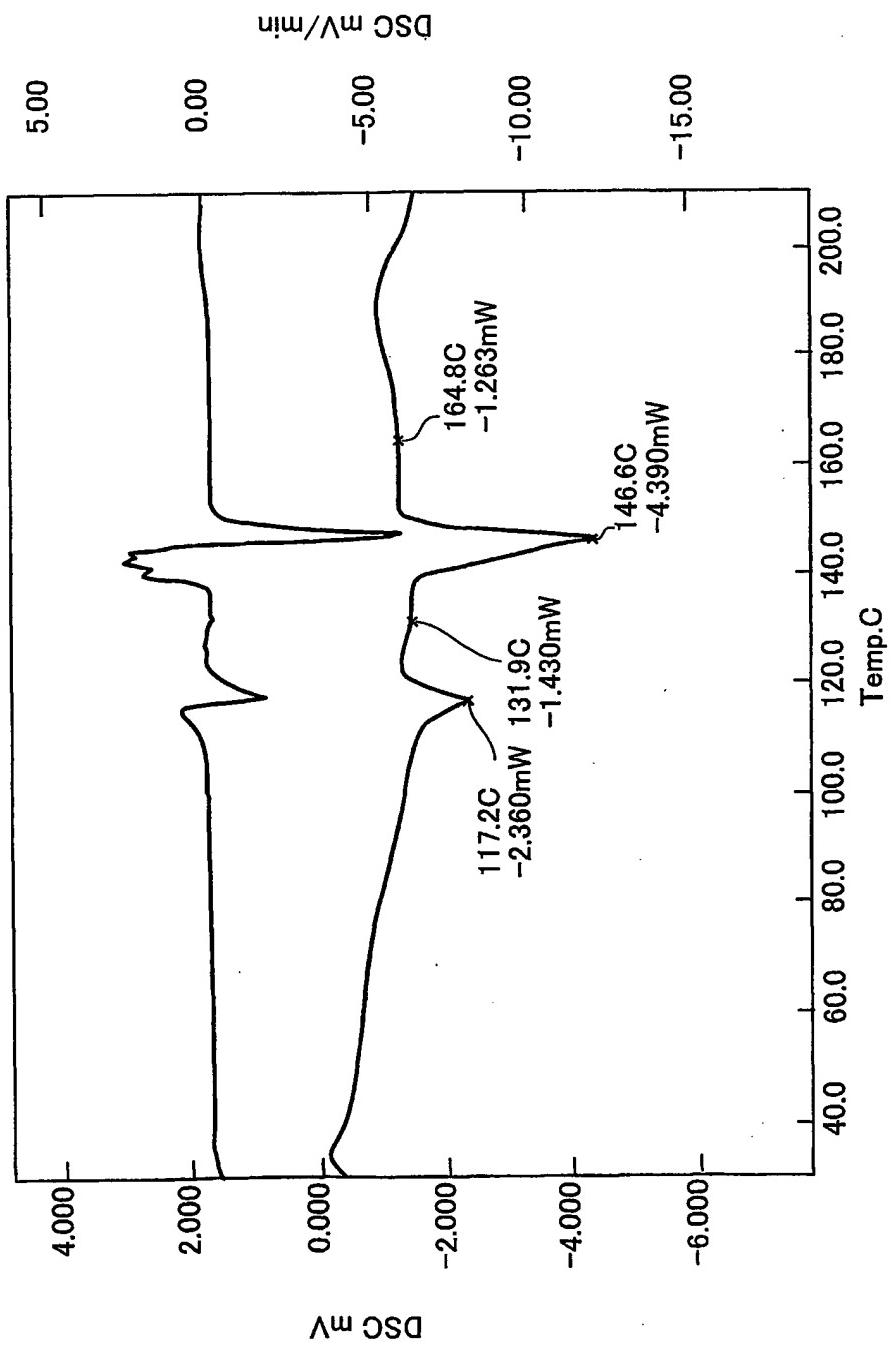


FIG.5

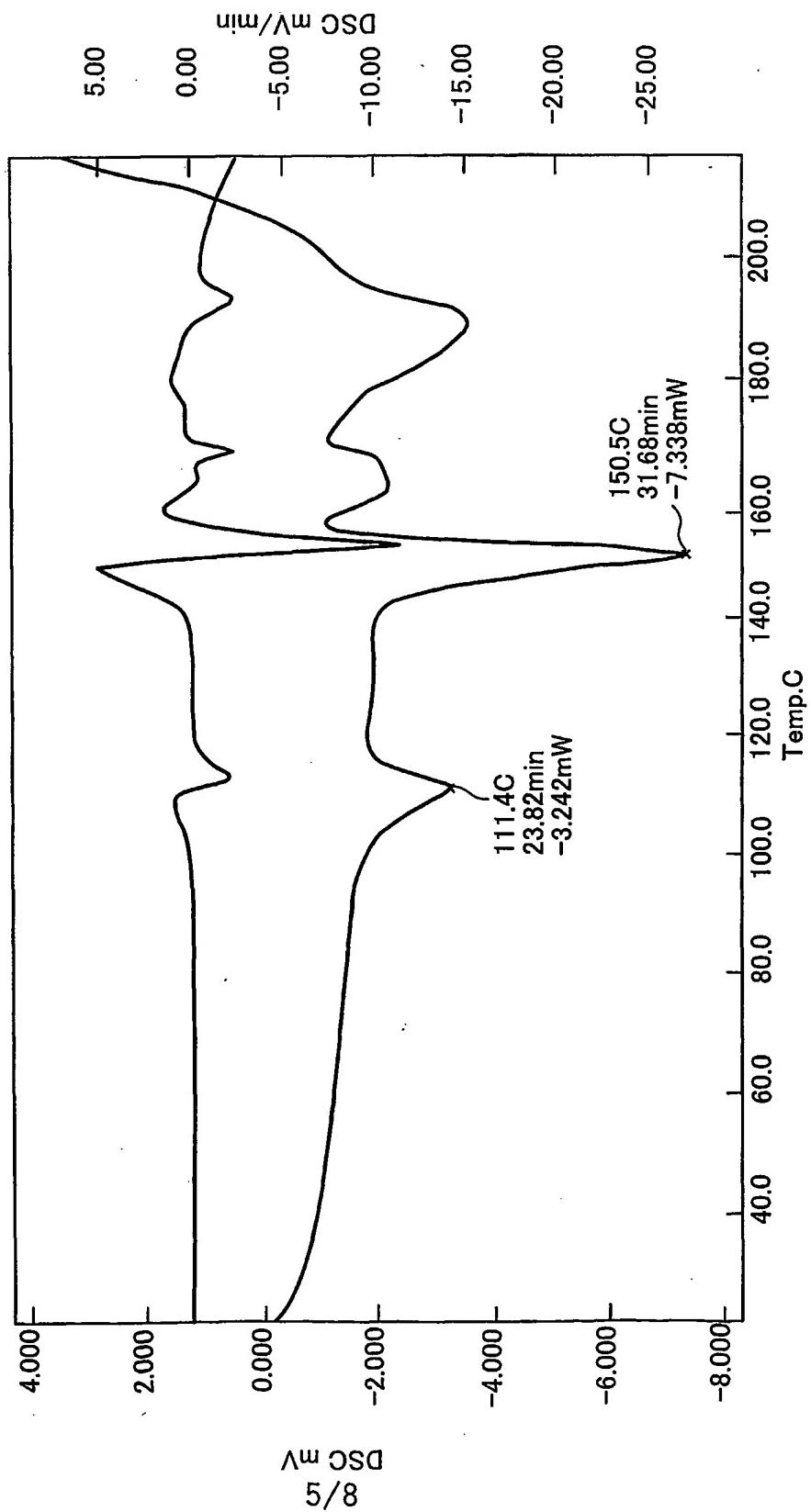


FIG.6

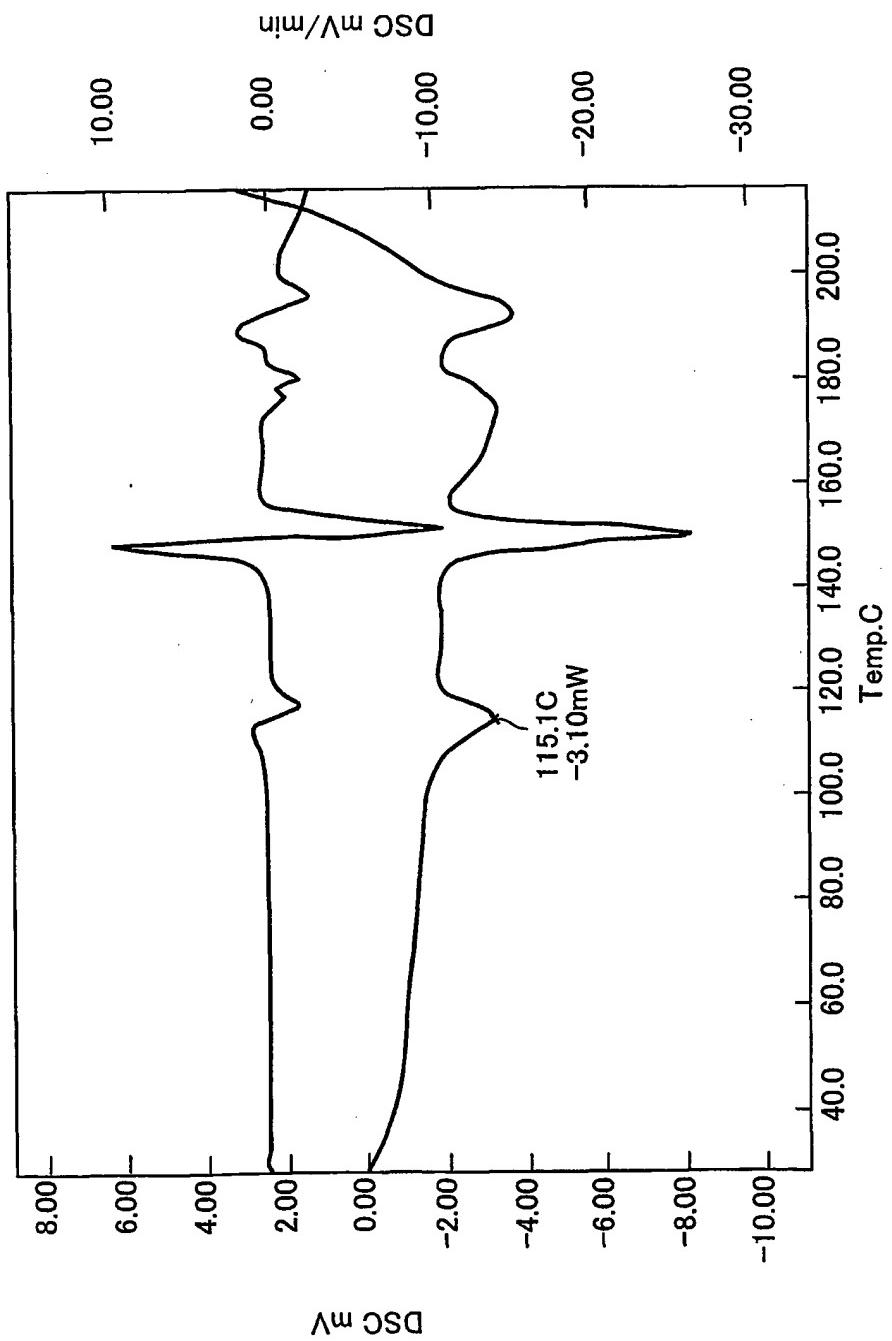


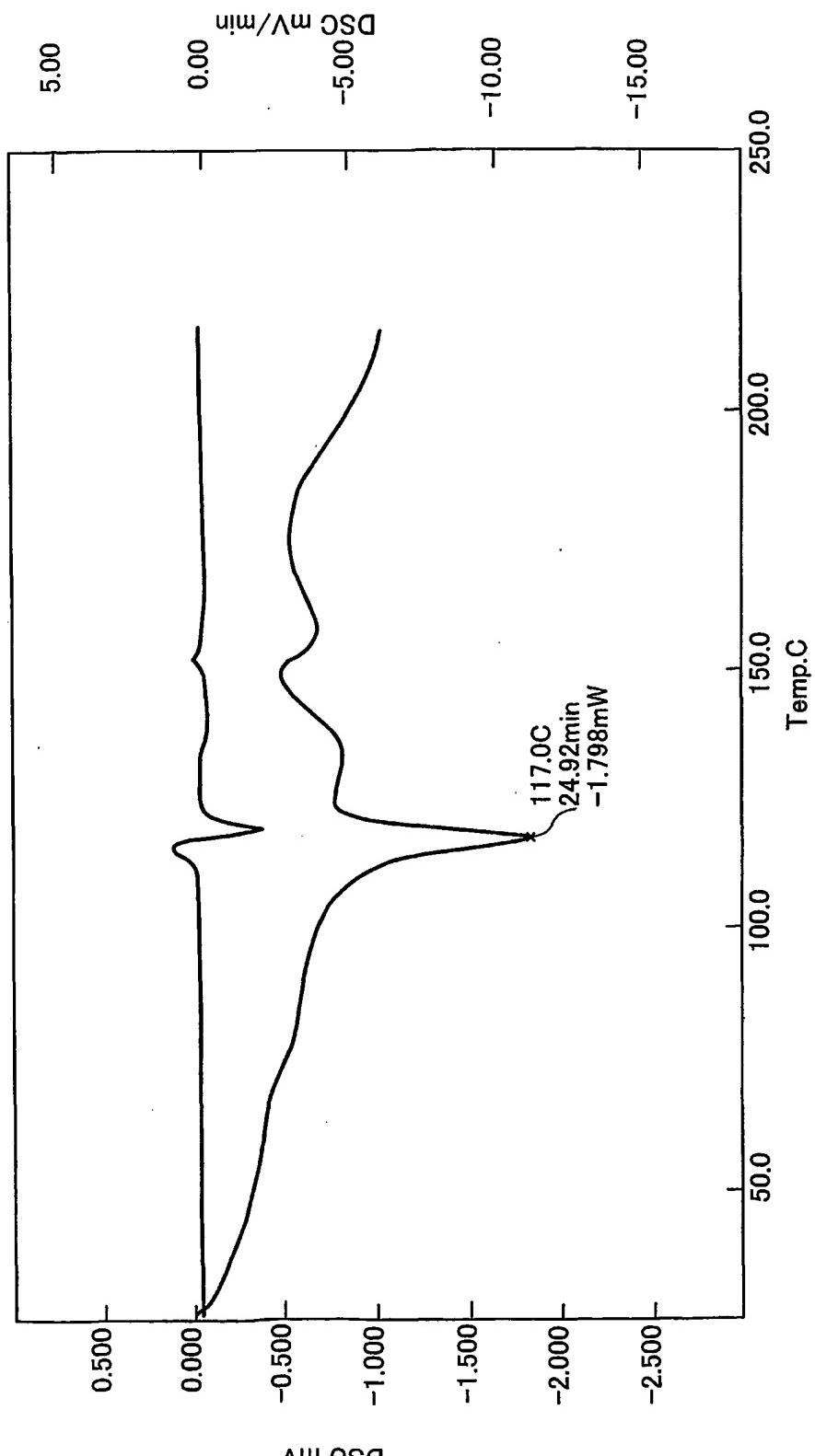
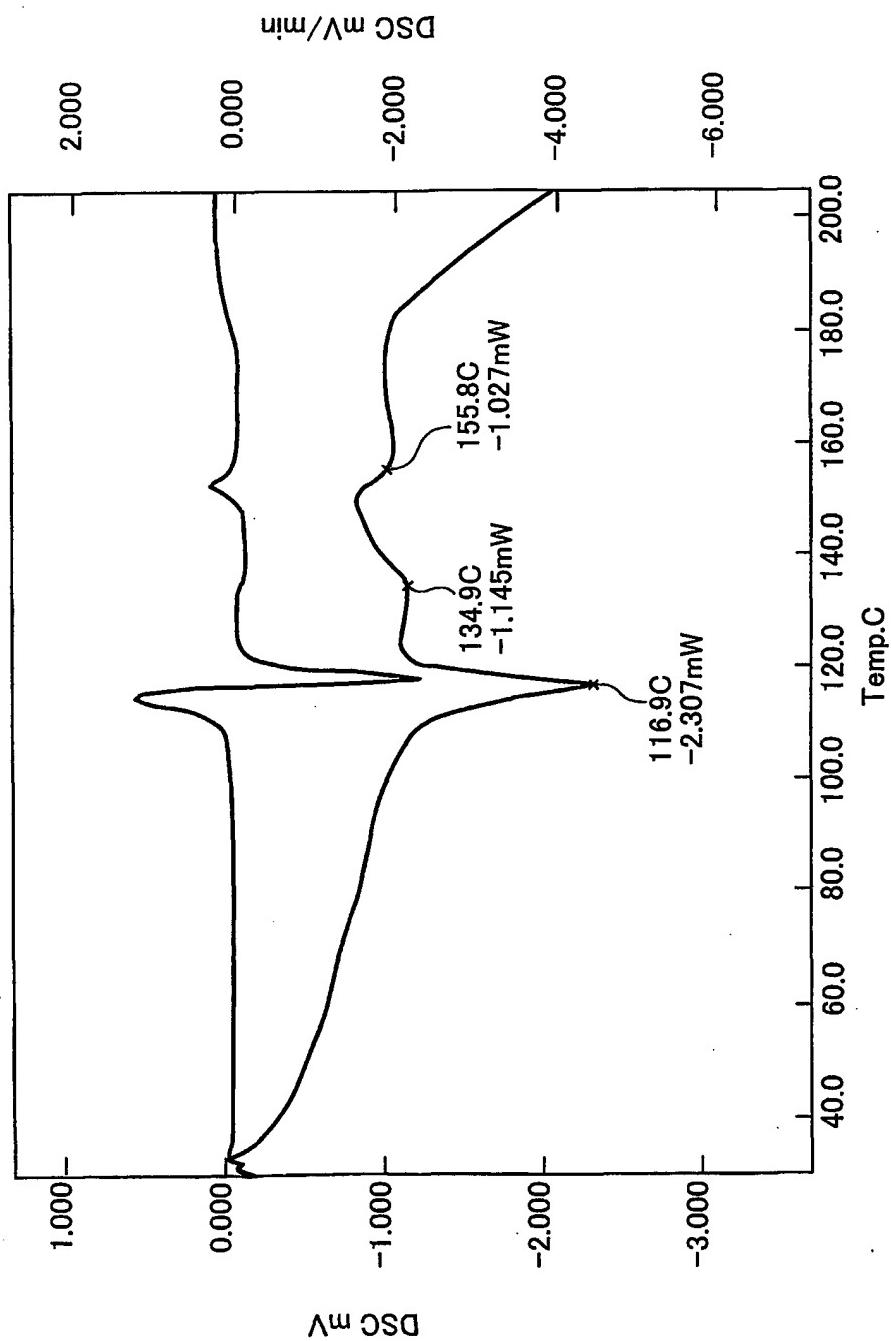
FIG.7

FIG.8



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09292

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/198, 9/20, 9/28, 47/10, 47/26, 47/38 // A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/198, 9/20, 9/28, 47/10, 47/26, 47/38 // A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 965339 A1 (Ajinomoto Co. Inc.), 22 December, 1999 (22.12.1999) & US 9143323 A & WO 98/22105 A1 & JP 10-194969 A	1-16
A	EP 526171 A2 (Ajinomoto Co. Inc.), 03 February, 1993 (03.02.1993) & US 5463116 A & US 5488150 A & JP 5-208943 A	1-16
A	JP 7-324101 A (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.), 12 December, 1995 (12.12.1995) (Family: none)	1-16
A	JP 6-183955 A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 05 July, 1994 (05.07.1994) (Family: none)	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"B"	earlier document but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 07 January, 2002 (07.01.02)	Date of mailing of the international search report 15 January, 2020 (15.01.02)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁷ A61K31/198, 9/20, 9/28, 47/10, 47/26, 47/38 // A61P3/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl⁷ A61K31/198, 9/20, 9/28, 47/10, 47/26, 47/38 // A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), MEDLINE(STN), EMBASE(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 965339 A1(AJINOMOTO CO. INC.) 1999.12.22 & US 9143323 A & WO 98/22105 A1 & JP 10-194969 A	1-16
A	EP 526171 A2(AJINOMOTO CO. INC.) 1993.02.03 & US 5463116 A & US 5488150 A & JP 5-208943 A	1-16
A	JP 7-324101 A(信越化学工業株式会社) 1995.12.12 (ファミリーなし)	1-16

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.01.02

国際調査報告の発送日

15.01.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

森井 隆信



4C

9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-183955 A(日産化学工業株式会社) 1994.07.05 (ファミリーなし)	1-16